第 40 卷 第 6 期
2023 年 12 月

应 用 力 学 学 报
Chinese Journal of Applied Mechanics

Vol. 40 No. 6
Dec. 2023

文章编号:1000-4939(2023)06-1421-07

确定性横向迁移装置中细胞运动特性的分子动力学研究

葛露明[1,2],韦伟汛[1,2],黄志刚[1,2]

(1. 广东工业大学机电工程学院,510006 广州;
2. 广东工业大学广州市非传统制造技术及装备重点实验室,510006 广州)

摘 要:确定性横向迁移(deterministic lateral displacement,DLD)是一种常用的微粒分离技术,依据粒子尺寸和微流道层流特征分离颗粒。传统的 DLD 理论一般只考虑刚性粒子,难以描述细胞等柔性颗粒的分离过程。结合分子动力学粗粒度模型和雷诺相似性原理,对 DLD 装置中柔性细胞的分离、变形和受力情况进行了研究。仿真结果发现,纳观尺度下的 DLD 细胞分离路线与宏观尺度的一般分离原理相符。而在微观尺度下,细胞分离过程中细胞的变形破坏主要出现在细胞与微柱接触处,而且该处所受应力最大。研究结果揭示了柔性颗粒通过 DLD 装置的运动细节。

关键词:确定性横向迁移;细胞;运动特性;分子动力学模拟

中图分类号:Q811.7 **文献标志码:**A **DOI:**10.11776/j.issn.1000-4939.2023.06.023

Molecular dynamics study of cell motion characteristics in deterministic lateral displacement devices

GE Luming[1,2],WEI Weixun[1,2],HUANG Zhigang[1,2]

(1. School of Mechanical and Electrical Engineering,Guangdong University of Technology,510006 Guangzhou,China)
(2. Guangzhou Key Laboratory of Non-traditional Manufacturing Technology and Equipment,
Guangdong University of Technology,510006 Guangzhou,China)

Abstract: Deterministic Lateral Displacement (DLD) is a common particle separation technique in which the particles are separated according to their size and the characteristics of microfluidic laminar flow. The traditional DLD theory only considers rigid particles and it is difficult to describe the separation process of flexible particles such as cells. In this paper,the separation,deformation and stress of flexible cell in DLD device were studied by using coarser particle molecular dynamics model and Reynolds similarity principle. The simulation results show that the separation route of DLD cells at nano scale is consistent with the general separation principle at macro-scale. However, in the microscopic scale, the deformation and destruction of cells in the process of cell separation mainly occurred at the contact point between cells and microcolumn,where the maximum stress was exerted. The results reveal the motion details of the flexible

收稿日期:2021-01-15 **修回日期:**2021-04-09
基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 11172072;51175091)
通信作者:黄志刚,教授。E-mail:huangzg@gdut.edu.cn
引用格式:葛露明,韦伟汛,黄志刚. 确定性横向迁移装置中细胞运动特性的分子动力学研究[J]. 应用力学学报,2023,40(6):1421-1427.
GE Luming,WEI Weixun,HUANG Zhigang. Molecular dynamics study of cell motion characteristics in deterministic lateral displacement devices[J]. Chinese journal of applied mechanics,2023,40(6):1421-1427.

particles passing through the DLD device.

Key words: deterministic lateral displacement; cell; motion characteristics; molecular dynamics

近年来,微流控技术发展迅速,已成为许多工程和生物医学应用的重要组成部分[1-2]。微细颗粒分选是该技术的关键应用之一。目前常用的高通量微粒分选方法主要分为主动分选法和被动分选法。被动分选法利用粒子、流场和通道结构之间的相互作用实现,不需要外部场[3-4]。确定性横向迁移(deterministic lateral displacement, DLD)是其中一种被动分选方法,因其操作简单、时间短、分离的微粒范围广及能够实现连续分离等优点而被广泛研究[5]。DLD分离技术是指依据粒子尺寸,利用其微通道内特定设置的微柱精确控制微粒的轨迹,促进不同大小粒子分离的技术[6]。传统的DLD理论一般只考虑刚性粒子,然而实际应用中,DLD常常用来分离生物颗粒,比如细胞等,具有很强的柔性,也存在多种形状,传统DLD分选理论很难说明这类问题。

目前国内外对细胞DLD的分离过程已经开展了一些研究[7-9]。BEECH等[10]依据剪切率和变形性改变细胞的有效尺寸,从而确定分离相关参数。HOLM等[11]根据分离过程中细胞不同取向导致的不同有效尺寸来改变分离装置,从而实现细胞分离。以上研究局限于分析细胞尺寸和变形性对分离过程的统计性影响,对于具体细胞在流场中的运动变形及其力学特性的实验研究,受限于观测手段的困难性,目前相关的报道仍然比较稀少。

数值模拟方法在柔性细胞的DLD分选研究中发挥了重要作用。KHODAEE等[12]运用有限元法研究了在DLD微流控装置中循环肿瘤细胞和白细胞的运动、受力和分离,WEI等[13]运用浸入边界-格子玻尔兹曼法对DLD分离柔性细胞进行了模拟,ZHANG等[14-15]通过耗散粒子动力学方法探究了微柱形状与细胞变形之间的作用关系。以上研究从宏观角度分析细胞的变形,将细胞作为一个柔性整体进行处理。实际上细胞包括细胞膜和细胞质等微观结构,这些结构对细胞变形和力学特征的影响不可忽视,这方面的研究非常缺乏。分子动力学是进行微观模拟的有效方法,目前已经存在一些关于细胞膜结构和组成的分子动力学研究[16-20]。BARNS等[21]结合原子力显微镜压痕和粗粒度颗粒法研究了红细胞的力学特性,CHANG等[22]运用MD/DPD多尺度框架预测了健康和疾病中的红细胞形态和应力。受限于计算效率,这些研究一般只关注细胞局部的结构和组织,对于DLD装置中整个细胞分离过程的分子动力学仿真,尚未发现相关报道。

鉴于此,本研究提出结合粗粒度分子动力学模型和雷诺相似性原理,有望解决DLD中柔性细胞运动仿真的难题。根据芯片结构建立二维仿真模型,选取粗粒化磷脂分子模型,编写程序对具有双分子层的细胞膜系统进行建模。通过仿真结果分析了各个阶段和不同微柱直径情况下,细胞在DLD芯片中的运动、受力和变形机制。

1 仿真模型及参数

1.1 DLD芯片模型及参数

典型的DLD芯片模型如图1所示,在一个微流道中,周期性地排列了若干微柱,每列微柱与前一列在纵向稍微错开。阵列的横向周期为N,微柱直径为d,微柱间距为a,阵列偏移率$\lambda=1/N$,偏移角度为θ,相邻列的纵向偏移量为$a\times\lambda$。流体在流道内流动时,形成倾斜的主流道和横向的副流道,主流道宽度等于微柱间距,即为a,副流道宽度为b。因微柱阻碍效果,主流道上的流体按纵向方向被分成若干条具有相同流量的流层,其临界偏转半径为R_c,当粒子直径小于临界偏转直径$2R_c$时,流体中的粒子会穿过副流道到达下一主流道某一流层,然后继续沿主流道方向流动,呈现"ZZ"走向。反之,当粒子直径大于$2R_c$时,粒子在运动过程中,每经过一个微柱后都会迁移到下一个主流道的同一类流层中,呈现"LD"走向。根据粒子直径尺寸的不同,粒子在DLD芯片中随流体流动到相应收集通道,最终实现不同大小粒子的分离。

由于计算量的限制,本研究根据雷诺相似准则,采用了等比例缩小的仿真模型。保证模型内的流体与实际DLD内流体的雷诺数相同,即

$$\frac{\rho_d u_d L_d}{\mu_d}=\frac{\rho_m u_m L_m}{\mu_m}=R_e \quad (1)$$

其中:ρ_d、u_d、L_d和μ_d分别为实际DLD芯片中流体的密度、速度、特征长度和黏性系数;ρ_m、u_m、L_m和μ_m分别为分子动力学模型中流体的密度、速度、特征长

度和黏性系数。调整模型的流道尺寸与流速等各项参数，使得模型中流体与实际 DLD 芯片中流体的雷诺数一致。根据本研究设置，模型的雷诺数为0.2～0.3。参照文献[6]，为获得较好的抛物线流线、较为分明的细胞分离特征和形变特征，确定微柱轮廓为圆柱形，并设定模型各项参数如表 1 所示。

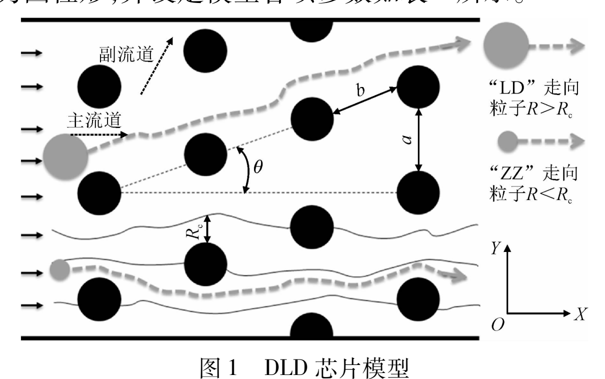


图 1　DLD 芯片模型

Fig. 1　DLD chip model

表 1　DLD 模型参数表

Tab. 1　DLD model parameters table

DLD 芯片/nm^2	N	a/nm	b/nm	d/nm	θ/(°)
126×42	3	24	26.3	14～22	18.43

1.2　细胞模型及参数

构建好 DLD 分子动力学模型之后，在进行 DLD 分离细胞的分子动力学模拟之前，还需在模型中加入具备一定结构和尺寸的细胞模型。细胞的结构可认为主要是由细胞膜和被细胞膜包裹住的细胞基质组成。本研究主要涉及细胞膜的流动特性及其在高剪切率下的受力，参考文献[17]，考虑在细胞膜建模方面主要对磷脂双分子层进行建模。在 DLD 分选过程中，细胞承受较强的流体动力学应力和边界的机械反作用力，相比之下，在较短的时间内可以忽略物质扩散和流体黏度影响，且目前关于细胞基质的粗粒化模型非常少，故将细胞基质简化成由水分子构成的细胞内液，同时为避免渗透压影响，DLD 中细胞外液和流体也为水。由此建立由细胞膜和细胞内液组成的二维细胞模型，如图 2 所示。

本研究采用粗粒化 DOPC 磷脂模型[20]对细胞膜进行建模，DOPC 模型如图 2(a)所示，该模型能够体现磷脂分子的亲疏水性，较好地表达细胞膜的流动特性。模型包括 15 个粗粒化的粒子，由带正电的胆碱、带负电的磷酸盐、带极性的甘油形成的磷脂头部和两条碳氢键尾链构成。对于水分子，也采用粗粒化模型，如图 2(b)所示，每个粒子代表一个水分子，它的极性特性由嵌在内部的偶极子实现。

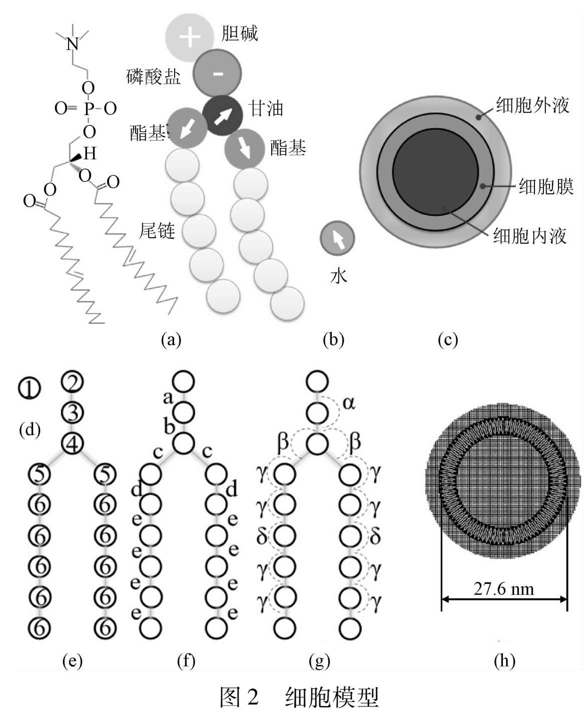


图 2　细胞模型

Fig. 2　The cell model

分子动力学细胞模型仿真运算的基础是具备完整的分子结构和选择合适的势函数。构建细胞膜结构模型的基本做法是：先根据 DOPC 模型中各粒子的数据建立单个磷脂分子；然后以单个磷脂分子作为复制对象，实现磷脂双分子层的构建；之后依据粗粒化水分子模型，建立图 2(c)所示的细胞内液和细胞外液，通过以上步骤实现细胞模型的建立。水分子和磷脂分子的粗粒化模型如图 2 所示，图中圆形粒子中的数字代表原子类型，如图 2(d)、(e)所示；粒子与粒子间的短横线代表键连接，键旁边的字母(a、b、c、d、e)代表键类型，如图 2(f)所示；两条短横线之间的角度代表键角，希腊字母(α、β、γ、δ)代表键角类型，如图 2(g)所示；通过复制磷脂分子以及加入水分子建立分子动力学粗粒化细胞模型，如图 2(h)所示。

粗粒化水分子模型和 DOPC 磷脂模型的势函数为 ORSI 等[20]开发的 ELBA 力场，该力场能够体现磷脂模型中的静电、偶极子和极性，同时能够体现水分子的极性。粗粒化水分子间的作用总势能为

$$U_{ij}=U_{ij}^{LJ}+U_{ij}^{\mu\mu} \tag{2}$$

$$U_{ij}^{LJ}=4\varepsilon\left\{\left[\left(\frac{\sigma}{\boldsymbol{r}_{ij}}\right)^{12}-\left(\frac{\sigma}{\boldsymbol{r}_{ij}}\right)^{6}\right]+\left[6\left(\frac{\sigma}{r_c}\right)^{12}-3\left(\frac{\sigma}{r_c}\right)^{6}\right]\left(\frac{\boldsymbol{r}_{ij}}{r_c}\right)^{2}-7\left(\frac{\sigma}{r_c}\right)^{12}+4\left(\frac{\sigma}{r_c}\right)^{6}\right\} \tag{3}$$

$$U_{ij}^{\mu\mu}=\frac{1}{4\pi\varepsilon_0}\left[\frac{\boldsymbol{\mu}_i\cdot\boldsymbol{\mu}_j}{\boldsymbol{r}_{ij}^3}-\frac{3(\boldsymbol{\mu}_i\cdot\boldsymbol{r}_{ij})(\boldsymbol{\mu}_i\cdot\boldsymbol{r}_{ij})}{\boldsymbol{r}_{ij}^5}\right]s_{ij} \quad (4)$$

其中：U_{ij}^{LJ}为 LJ 势部分；$U_{ij}^{\mu\mu}$为极性作用部分；ε、ε_0、σ 分别为势井深度、真空介电常数和作用势为0时两粒子间的距离；$\boldsymbol{\mu}_i$、$\boldsymbol{\mu}_j$ 分别为粒子 i 和粒子 j 的偶极矩；$\boldsymbol{r}_{ij}$为粒子 i 中心点指向粒子 j 中心点的向量；s_{ij}为由转换半径和截断半径确定的分段函数。

对于 DOPC 磷脂模型，其粒子间总势能由 4 部分组成：2 个粒子间的键连接能、3 个粒子间的键角能、带电粒子间的静电作用能和带电粒子与极性粒子间的作用能，分别为

$$U_{ij}=\frac{1}{2}k(l_{ij}-l_0)^2 \quad (5)$$

$$U_{ijk}=\frac{1}{2}w(\cos\alpha-\cos\alpha_0)^2 \quad (6)$$

$$U_{ij}^{QQ}=\frac{Q_iQ_j}{4\pi\varepsilon_0\boldsymbol{r}_{ij}}\left(1-\frac{\boldsymbol{r}_{ij}}{\boldsymbol{r}_c}\right)^2 \quad (7)$$

$$U_{ij}^{Q_U}=\frac{Q_i}{4\pi\varepsilon_0\boldsymbol{r}_{ij}^3}\left[1-3\left(\frac{\boldsymbol{r}_{ij}}{r_c}\right)^2+2\left(\frac{\boldsymbol{r}_{ij}}{r_c}\right)^3\right]\boldsymbol{\mu}_j\boldsymbol{r}_{ij} \quad (8)$$

其中：k、w 均为刚度系数；l_{ij}、l_0、α、α_0 分别为实际键长、参考键长、实际键角和参考键角；Q_i、Q_j 分别为粒子 i 和粒子 j 的电荷量。

式(2)～(8)的势能函数描述了粗粒度模型中各原子间的相互作用形式。通过求解势能函数的梯度，可以得到数值仿真中的作用力和加速度方程。这组方程确定了仿真中所有粗粒化原子的微观运动行为，宏观统计上表现为本研究中流体的流动和细胞运动。DOPC 磷脂模型势函数中的各项参数取值参考文献[20]，各分子模型的各项参数如表2所示。

表2 粗粒化水分子、磷脂分子模型参数表

Tab.2 Table of parameters of coarse-grained water molecule and phospholipid molecule model

原子类型	名称	偶极矩/D	电量/C	势井深度/Å	扩散系数/(10^{-9}m·s^{-2})
1	水分子	0.541	0	3.0	2.7
2	胆碱	0	+0.7e	4.5	0.9
3	磷酸盐	0	−0.7e	5.2	1.2
4	甘油	0.333	0	4.6	1.2
5	酯基	0.416	0	4.6	1.2
6	碳氢键	0	0	4.5	0.9

鉴于 DLD 结构的周期性，本研究仅选一个周期。分子动力学模型的边界处，均施加周期性边界条件 PBC，以模拟 DLD 的周期性结构，如图3所示。模型内灰色区域为液态水，左侧环形及其内部的水构成一个粗粒化细胞，黑色圆形和半圆形是 DLD 芯片的微柱，细胞悬浮在左边随流体从左至右流动。本研究模拟的实际物理对象为球形红细胞，直径约为 3 μm。分子动力学模拟需要大量计算资源，为提高计算效率，取得有效计算结果，本研究采用了相似性原理，在模拟中采用了缩小约100倍的细胞模型。模型细胞直径为 9～40 nm，微柱直径为 14～22 nm。利用大规模原子/分子并行模拟器 Lammps 进行计算，然后应用可视化工具 ovito 对模拟结果进行可视化和后处理。

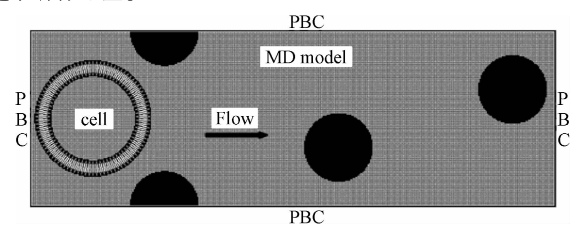


图3 DLD 芯片的分子动力学模型

Fig.3 Molecular dynamics model of DLD chip

模拟的具体细节如下：整体采用 NVE 系综进行模拟，使用恒温模式，温度控制在 300 K，施加外势场的方法驱动流场流动，其效果对应于宏观流场下的压力梯度。用光滑的固定边界模拟微柱，时间步长为 0.1 fs。关于磷脂模型的验证在参考文献[20]中已有详细描述，目前 Lammps 的应用也非常成熟。本研究将直接根据模拟结果进行分析，对模型和算法的验证不再赘述。

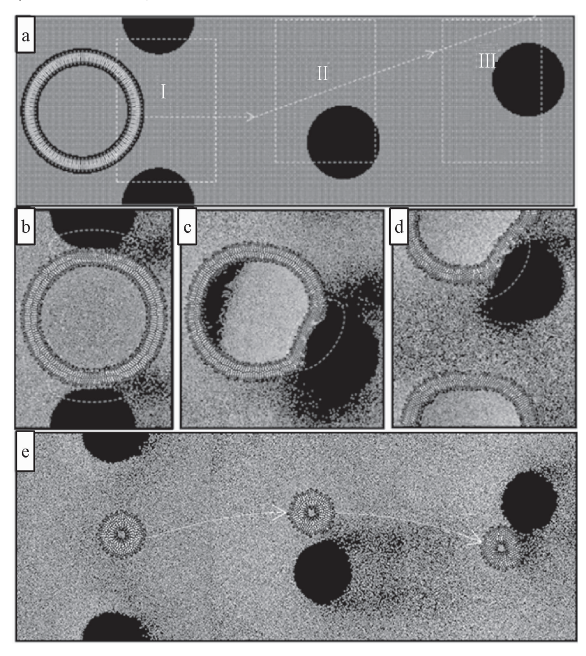
2 结果与讨论

2.1 细胞运动分析

按照 DLD 分离理论，当细胞直径大于临界偏转直径时，粒子运动模式为“LD”模式，而细胞直径小于临界偏转直径时，则呈现“ZZ”运动模式。在本模拟中，当微柱直径为 18 nm 时，由理论公式[6]计算得到该 DLD 芯片的临界偏转直径约为 19.8 nm，细胞直径为 27.6 nm 时，该微柱直径下模拟结果如图4(a)所示，细胞的轨迹为“LD”的运动模式；当细胞直径为 9 nm 时，模拟结果如图4(e)所示，其轨迹呈现了“ZZ”走向，两种模拟结果均与理论结果一致。

将细胞在微流道中的主要行经点分为3个区域(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ)，图4(b)～(d)分别为对应细胞运动至区域Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ时的情形。白色虚线圈标记了细胞与微柱接触时的情况，观察发现，在接触部位，细胞膜

与微柱之间存在少量流体,由此形成一层液膜。如图 4(b)所示,当细胞经过区域Ⅰ时,由于细胞直径大于微柱间距,在流体的推动和微柱挤压作用下,细胞上下两端变形,但由于液膜的存在,微柱对细胞没有明显的黏滞效果。当细胞到达区域Ⅱ时,如图 4(c)所示,细胞与微柱碰撞发生了变形,靠近微柱表面的细胞膜经过流体的挤压和剪切作用,加上微柱的黏滞和阻碍作用,发生了显著变形。同时,在微柱的阻碍下,由于流体惯性,以及细胞膜与细胞内液的刚度差别较大,细胞内液往微柱一侧挤压,细胞内部出现空穴。这是模型简化引起的,由于本研究将细胞质简化为水,忽略了黏弹性,忽略了细胞质与细胞膜之间的结合作用,因而在较强的应力作用下,有可能造成细胞膜与细胞质的分离。在区域Ⅲ处,如图 4(d)所示,细胞膜也与微柱发生了接触,由于其速度方向已经发生了较大变化,细胞横向迁移,此时微柱主要对其产生黏滞作用,因此细胞表现出较大变形,细胞膜有轻微破裂。

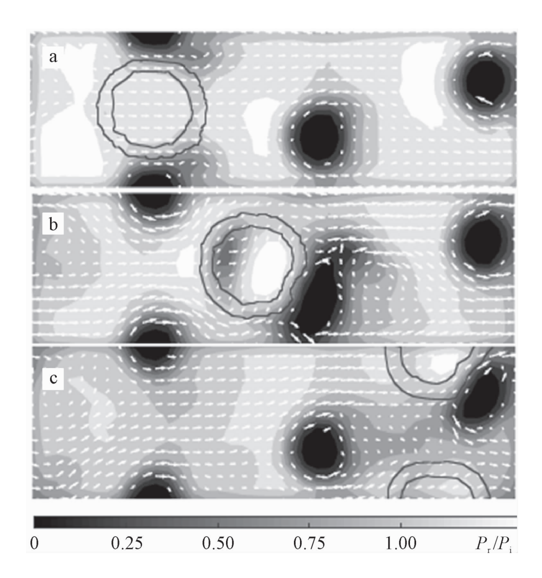


注:a、b、c、d 细胞直径为 27.6 nm;e 细胞直径为 9 nm。

图 4　细胞在 DLD 芯片中的运动轨迹与结构变化

Fig. 4　Cell trajectory and structure change in DLD chip

根据模拟结果中各分子的空间位置可以观察细胞的结构变化,通过微流道内流体的流场和压力分布则可以更直观地理解细胞在分离过程中的运动特性。如图 5 所示,图 5(a) ~5(c)分别展示了细胞经过Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ区域时微流道内的流场和压力情况。其中,细胞的实际位置通过黑色线圈表征的细胞膜展示,流场中微流体的速度通过不同长度和方向的白色矢量箭头表示,微流道内部压力则是根据实时压力与初始压力的比值 P_r/P_i 来描述,以黑色到白色分布的渐变灰度图呈现。如图 5(a)所示,当细胞经过两微柱间时,细胞左侧受到较大压力,暂时产生了阻塞。同时,由于细胞膜与微柱间液膜的存在,接触处细胞膜流速没有完全为零,微柱的黏滞效果不显著。图 5(b)显示了细胞经过区域Ⅱ时,细胞在流体的裹挟下与微柱碰撞,并且开始横向迁移。此时,由于惯性和细胞膜与内液的刚体差,细胞内部左侧出现低压区,而右侧则因细胞内液和微柱的挤压作用,出现高压,液膜变薄,微柱黏滞效果增强,细胞膜流速接近为零,细胞剪切率增大。在图 5(c)中,细胞继续横向迁移,此时细胞的流向与主流道方向一致,细胞与微柱接触,受其径向挤压力和黏滞力的影响,在接触处产生高压,细胞膜流速也变缓,细胞剪切率较大。



注:细胞直径为 27.6 nm。

图 5　细胞运动过程的流场压力分布

Fig. 5　Flow field and pressure distribution during cell movement

综上可知,在细胞分离过程中,细胞的运行轨迹取决于自身尺寸和 DLD 芯片几何结构,而结构变化则产生于其与微柱的接触过程中。因微柱作用力以及流体压力的作用,细胞膜接触部位的结构产生显著变化,细胞膜与微柱之间存在流体液膜,其厚度受压力影响,从而影响微柱对细胞的黏滞和剪切效果。

2.2　细胞应力与变形分析

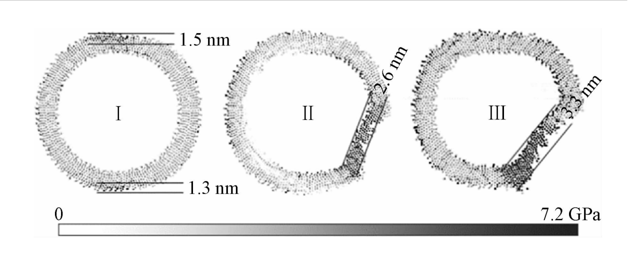
为分析细胞膜的运动特性,除了要了解细胞运动过程中的结构变化、流场分布和压力情况,还需知道细胞膜与微柱接触时的受力形变情况。图 6 展示

了细胞运动至各个区域时细胞膜所受应力和相应的变形状况。其应力为依据冯·米塞斯(Von Mises)准则(式9)求得的等效应力,即

$$\sigma_s = \frac{1}{2}\sqrt{((\sigma_1-\sigma_2)^2+(\sigma_2-\sigma_3)^2+(\sigma_3-\sigma_1)^2)} \tag{9}$$

考虑到本研究所使用分子动力学模型为周期性边界,为便于展示,先将Ⅲ区域的两片细胞膜模型按照周期性合成的方法,整合为一个完整的细胞模型(图6)。同时,依据细胞膜的模型尺寸(本模型细胞膜宽度为3.4 nm)和细胞运动至各位置时的细胞膜内各粒子的受力数据,定量划分细胞膜的受力宽度(黑色部分为细胞膜受力最大的区域),以便直观展现细胞膜的受力情况。在Ⅰ区域,只有细胞膜的上下边界与微柱发生接触,因而细胞膜受力宽度较小,上、下分别为1.5、1.3 nm。在Ⅱ区域,细胞右侧与微柱正面碰撞接触,细胞膜产生较大变形,受力也相应增大,受力宽度为2.6 nm,而细胞膜的内部边界,因碰撞及惯性作用和刚度差,细胞内液与细胞内膜分离,从而细胞膜内边界受力最小。在Ⅲ区域,细胞向沿着主流道方向运动,细胞右下部按一定运动角度与微柱发生接触,细胞膜变形和受力都很大,受力宽度为3.3 nm,超过了Ⅰ、Ⅱ区域。这是由于分子动力学模拟时,为驱动流体流动,施加了外势场,在DLD流道内形成了压强梯度,使得流体流速随着时间缓慢加快,从而流体压力和剪切应力也逐渐提升。仿真发现,当细胞直径大于主流道宽度时,细胞膜中将产生较大的应力,可以达到GPa级别。以往的文献表明[23-24],当细胞膜中的应力超过0.1 GPa时,细胞膜有可能产生破裂。因此,当用DLD分离超过主流道尺寸的细胞时,很可能对细胞活性产生影响。

在分离过程中,细胞膜在微流道的整体受力对比如图7所示。该图表示了归一化后的细胞膜受力情况,主要对比了细胞膜在微流道的前、中、后3个位置(对应图4的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ区域)和不同微柱直径时的整体受力情况。由图可知,在相同微柱直径时,细胞膜的整体受力在微流道的前、中、后3位置逐渐增加;在相同的位置时,微柱直径为14 nm时,细胞膜整体受力最大,为20 nm时,细胞膜的整体受力最小。结合图6的模拟结果,充分考虑流体流速增加对细胞膜受力的影响,再一次表明,细胞分离过程中,细胞膜受力的主要部分在与微柱的接触区域,细胞膜变形和破坏最剧烈的部分也在该区域。



注:细胞直径为27.6 nm。

图6 细胞分离过程中的受力情况

Fig. 6 Stress during cell separation

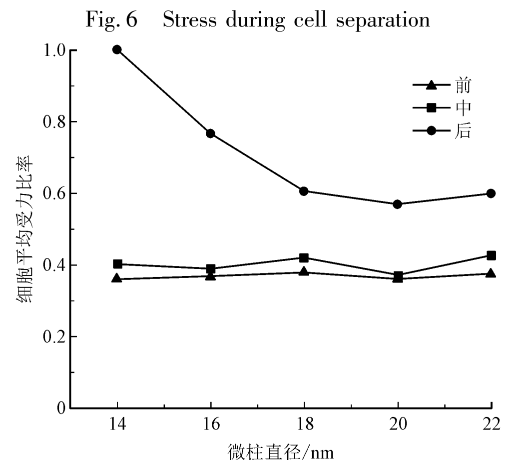


图7 细胞在各个位置的受力比率

Fig. 7 The stress ratio of cells at each location

3 结 论

针对DLD装置中柔性细胞仿真研究的难题,本研究结合粗粒度分子动力学模型和雷诺相似性原理,尝试分析微观结构对细胞变形和分离过程的影响。选取粗粒化分子模型,构建了细胞DLD分离的仿真模型,分析了各个阶段和不同微柱直径情况下,细胞在DLD芯片中的运动、受力和变形机制。

仿真结果发现,在纳观尺度下的DLD细胞分离路线与宏观尺度的一般分离原理相符。细胞的分离过程中,因微柱作用力以及流体压力的作用,细胞膜接触部位的结构产生显著变化,而且该处所受应力最大。细胞膜与微柱之间存在流体液膜,其厚度受压力影响。分析了不同位置处,细胞的受力情况,以及微柱直径对细胞应力的影响。

本研究的工作,揭示了柔性颗粒通过DLD装置的运动细节,为DLD方法的研究和芯片的优化提供了参考。

参考文献:

[1] NGUYEN N T, WERELEY S T. Fundamentals and applications of microfluidics[J]. Artech house, 2003, 19(5): 73.

[2] NGUYEN N T, HEJAZIAN M, OOI C H, et al. Recent advances and future perspectives on microfluidic liquid handling[J]. Micromachines, 2017, 8(6): 186.

[3] SHEN Y G, YALIKUN Y X R, TANAKA Y. Recent advances in microfluidic cell sorting systems[J]. Sensors and actuators b: Chemical, 2019, 282: 268-281.

[4] SAJEESH P, SEN A K. Particle separation and sorting in microfluidic devices: a review[J]. Microfluidics and nanofluidics, 2014, 17(1): 1-52.

[5] SALAFI T, ZHANG Y, ZHANG Y. A review on deterministic lateral displacement for particle separation and detection[J]. Nano-micro letters, 2019, 11(1): 77.

[6] MCGRATH J, JIMENEZ M, BRIDLE H. Deterministic lateral displacement for particle separation: A review[J]. Lab on a chip, 2014, 14(21): 4139-4158.

[7] 韦建辉,宋辉,沈在意,等.确定性横向迁移装置中变形粒子运动特性的 IB-LBM 数值模拟[J].水动力学研究与进展 A 辑, 2015, 30(6): 604-611.
WEI Jianhui, SONG Hui, SHEN Zaiyi, et al. Numerical simulation for the motion of deformable particles in the deterministic lateral displacement device using IB-LBM[J]. Chinese journal of hydrodynamics, 2015, 30(6): 604-611(in Chinese).

[8] YOUSUFF C M, HO E T W, HUSSAIN K I, et al. Microfluidic platform for cell isolation and manipulation based on cell properties[J]. Micromachines, 2017, 8(1): 15.

[9] HENRY E, HOLM S H, ZHANG Z M, et al. Sorting cells by their dynamical properties[J]. Scientific reports, 2016, 6: 34375.

[10] BEECH J P, HOLM S H, ADOLFSSON K, et al. Sorting cells by size, shape and deformability[J]. Lab on a chip, 2012, 12(6): 1048-1051.

[11] HOLM S H, BEECH J P, BARRETT M P, et al. Separation of parasites from human blood using deterministic lateral displacement[J]. Lab on a chip, 2011, 11(7): 1326-1332.

[12] KHODAEE F, MOVAHED S, FATOURAEE N, et al. Numerical simulation of separation of circulating tumor cells from blood stream in deterministic lateral displacement (DLD) microfluidic channel[J]. Journal of mechanics, 2016, 32(4): 463-471.

[13] WEI Q, XU Y Q, TANG X Y, et al. An IB-LBM study of continuous cell sorting in deterministic lateral displacement arrays[J]. Acta mechanica Sinica, 2016, 32(6): 1023-1030.

[14] ZHANG Z M, CHIEN W, HENRY E, et al. Sharp-edged geometric obstacles in microfluidics promote deformability-based sorting of cells[J]. Physical review fluids, 2019, 4(2): 024201.

[15] ZHANG Z M, HENRY E, GOMPPER G, et al. Behavior of rigid and deformable particles in deterministic lateral displacement devices with different post shapes[J]. The journal of chemical physics, 2015, 143(24): 243145.

[16] LI H. Coarse-grained molecular dynamics modeling of defective erythrocyte membrane and sickle hemoglobin fibers[D]. Storrs: University of Connecticut, 2014.

[17] SHEN Z Q, YE H L, LI Y. Understanding receptor-mediated endocytosis of elastic nanoparticles through coarse grained molecular dynamic simulation[J]. Physical chemistry chemical physics, 2018, 20(24): 16372-16385.

[18] ZHANG Y H, ABIRAMAN K, LI H, et al. Modeling of the axon membrane skeleton structure and implications for its mechanical properties[J]. PLOS computational biology, 2017, 13(2): e1005407.

[19] LI H, CHANG H Y, YANG J, et al. Modeling biomembranes and red blood cells by coarse-grained particle methods[J]. Applied mathematics and mechanics, 2018, 39(1): 3-20.

[20] ORSI M, ESSEX J W. The Elba force field for coarse-grain modeling of lipid membranes[J]. PLOS one, 2011, 6(12): e28637.

[21] BARNS S, BALANANT M A, SAURET E, et al. Investigation of red blood cell mechanical properties using AFM indentation and coarse-grained particle method[J]. Biomedical engineering online, 2017, 16(1): 140.

[22] CHANG H Y, LI X J, LI H, et al. MD/DPD multiscale framework for predicting morphology and stresses of red blood cells in health and disease[J]. PLOS computational biology, 2016, 12(10): e1005173.

[23] LI F F, CHAN C U, OHL C D. Yield strength of human erythrocyte membranes to impulsive stretching[J]. Biophysical journal, 2013, 105(4): 872-879.

[24] TIELEMAN D P, LEONTIADOU H, MARK A E, et al. Simulation of pore formation in lipid bilayers by mechanical stress and electric fields[J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(21): 6382-6383.

(编辑　李坤璐)